Aus dem Zahnärztlichen Institut der Universität Marburg.
Direktor: Prof. Dr. med. dent. H. Seidel.

Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirkung zweier neuer Suprarenin-Ersatzpräparate Sympatol (Boehringer) und Corbasil (I. G. Farben).

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Zahnheilkunde

der

Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Dr. Karl-Heinz Ruthsatz
approb. Zahnarzt aus Wächtersbach.

Marburg 1933

Buchdruckerei Joh. Hamel, Marburg-Lahn

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 30. März 1933

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Referent: Prof. Dr. Seidel.



Meiner lieben Frau.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554407_0190

Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirkung zweier neuer Suprarenin-Ersatzpräparate Sympatol (Boehringer) und Corbasil (J. G. Farben).

Wenn auch der Ausbau der Methodik der örtlichen Betäubung für Chirurgie und Zahnheilkunde abgeschlossen zu sein scheint, wird auf dem Gebiete der anästhesierenden Lösungen noch fieberhaft gearbeitet, um „die örtliche Betäubung noch ungefährlicher und zuverlässiger zu gestalten" (Wiedhopf) [1]).

Unter den Lokalanästhetica dominiert das Novocain, trotz der vielen im Laufe des letzten Jahrzehntes erschienenen Ersatzpräparate. Es erfüllt in seinen Eigenschaften die von H. Braun an ein gutes Lokalanästheticum gestellten Forderungen fast vollkommen. Die modernen Lokalanästhetica Tutocain, Panthesin, Percain und Pantocain vermochten bisher nicht die beherrschende Stellung des Novocain merklich zu erschüttern.

Ähnlich liegen die Verhältnisse auch auf dem Gebiete der Haemostatica. Auch hier hat die chemisch - pharmazeutische Industrie wiederholt den Versuch unternommen, das altbewährte Suprarenin durch neue Präparate zu ersetzen.

Von den in letzter Zeit als Ersatz für Suprarenin empfohlenen Mitteln ist das Ephedrin von Bauer [2]) eingehend untersucht worden.

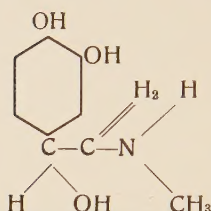
Zwei weitere Mittel, das von der C. H. Boehringer Sohn A-G. hergestellte Sympatol und das von der J. G. Farbenindustrie hergestellte Corbasil sollen hier einer näheren Untersuchung unterzogen werden.

Zunächst einige Worte über das Suprarenin. Das Suprarenin, ein Derivat des zweiwertigen Phenols Brenzkatechin, hat folgende verhältnismäßig einfache Konstitution.

---

1) Experimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungen mit Tutocain und Dolantin, einem neuen Lokalanästheticum. Münchn. Med. Wochenschr. Nr. 35, S. 1597 (1925).

2) „Über die Verwendung von Ephedrin als Ersatz des Adrenalins i. d. zahnärztl. Lokal-Anästhesie . . . . . .". Vierteljhrsschr. d. Zahnhlk. Jahrgg. 46, S. 274 (1930).



O—Dioxyphenylaethanolmethylamin.

Es ist ein feines weißes Pulver, welches in verdünnten Säuren leicht (Amincharakter), in kaltem wie warmem Wasser, Aether und Alkohol jedoch schwer löslich ist. In alkalischer Lösung, ja schon in gewöhnlichen Gläsern, die ja fast immer freies Alkali enthalten, wird es leicht vom Sauerstoff der Luft und von Sauerstoff abgebenden (Oxydationsmitteln) oder Sauerstoff übertragenden Mitteln (Eisenchlorid) unter Bildung von dunkelfarbigen Oxydationsprodukten angegriffen. Die wässerige Lösung des salzsauren Suprarenin wird mit Eisenchlorid grün und dann durch Ammoniak blutrot, von Chromsäure wird es fast schwarz gefärbt. Da das Suprarenin ferner gegen Hitze äußerst empfindlich ist, kann es nicht sterilisiert werden und muß wegen der schon erwähnten Alkaliempfindlichkeit, vor Luft- sowie auch Sonneneinwirkung geschützt, unter geeigneten Vorsichtsmaßregeln aufbewahrt werden [3]).

Wenn das Suprarenin für sich allein in Lösung auch eine gewisse Zeit unzersetzt haltbar ist, so wird diese Zersetzung bei Mischungen mit Novocainlösung außerordentlich beschleunigt. Die Zeitdauer bis zum Eintritt der Zersetzung ist abhängig von verschiedenen Faktoren (Temperatur, Luftzutritt, Art der Sonneneinwirkung) und schwankt zwischen 5 Min. und 24 Stunden. Die Zersetzungserscheinungen, die sich durch Gelbfärbung der Lösung bemerkbar machen, treten umso eher auf, wenn die Lösung durch Kochen sterilisiert wurde (Seidel) [4]). Nach H. Langecker [5]) reagieren beide Lösungen miteinander. Und zwar beschleunigen sowohl die Temperatur als auch die Größe des P_H der Lösung den Eintritt der Reaktion. Diese Zersetzung des Suprarenin verläuft in zwei Phasen, von denen die erste zur Rosafärbung, die zweite zur Gelbfärbung führt. Die zweite Phase wird durch Novocain gefördert. Solche verfärbten Lösungen sind aber nicht nur vasotonisch weniger oder ganz unwirksam, sondern sie

---

[4]) Erweiterung der Hilfsmittel für die Selbstherstellung von Injektionsmittel. Dtsch. Zahnärztl. Wochenschr. Nr. 42, S. 347 (1918).

[5]) Über die Reaktion des Adrenalins mit Novocain. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. CXXIX, Nr. 3—4, S. 202 (1928).

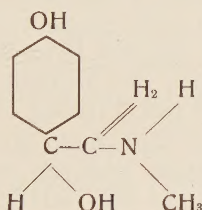
[3]) Poulson, Lehrb. d. Pharmakol., 2. Aufl. S. 179; Verlag Hirsel, Leipzig.

sollen sogar resorptiv giftiger sein als bei unzersetztem Suprarenin. Das Suprarenin hat an sich schon eine große Giftigkeit, die nicht nur in gewaltiger Steigerung des Blutdruckes und der dadurch bedingten Zurückstauung des Blutes in den kleinen Kreislauf, ferner in Irregularisierung des Herzens seinen Ausdruck findet, sondern auch in Störungen der Korrelation der inneren Sekretion, worauf die Hyperglykaemie nach Suprarenin hinweist und wohl noch in manchem bisher Unbekannten in Erscheinung tritt.

Die erwähnten Eigenschaften und möglichen Schädigungen durch Suprarenin bieten jedoch nicht die Möglichkeit des Verzichtes seines Zusatzes zu den Lokalanästhetica, solange die Ersatzmittel für Suprarenin nicht nur dessen gute Eigenschaften besitzen, sondern auch weniger gefährlich, weniger giftig sind.

Sympatol.

Das Sympatol ist nach den Angaben der Boehringer Werke das weinsaure Salz des p—Methylaminoaethanolphenol.



Es ist ein weißer, kristallinischer leicht hygroskopischer Körper mit dem Molekulargewicht 203,58 und dem Schmelzpunkt 152° C. Es ist in Wasser leicht löslich, reagiert in wässeriger Lösung leicht sauer und fällt beim Zusatz von Ammoniak erst nach einiger Zeit als Base aus. Seine Herstellung erfolgt auf synthetischem Wege ähnlich wie jene des synthetischen Suprarenins.

Die Oxydierbarkeit und dadurch leichte Zerstörbarkeit durch die geringere Zahl der OH-Gruppen am Ring gegenüber dem Suprarenin erscheint erschwert (Barger und Dale[6]). Daher ist größere Haltbarkeit und Sterilisierbarkeit in Lösung als beim Suprarenin zu erwarten. Das Sympatol besitzt nun in der Tat die Eigenschaft, in Lösungen kochbar zu sein, ohne an seiner physiologischen Wirksamkeit wesentlich einzubüßen. Nach Lasch[7]) scheint die Haltbarkeit des Sympatols in Substanz bei trockner Aufbewahrung im Exsikkator und von ampullierten sterilisierten

---

[6]) Journ. of Physiol. 1910—11 Bd. 41, S. 19.
[7]) Über die Pharmakologie d. Sympatols, einer neuen adrenalinähnlichen Substanz. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 124, S. 231 ff.

Lösungen in dunklen, aus wenig Alkali abgebendem Glas bestehenden Ampullen bis zu einem Jahr ziemlich unverändert zu sein (gemessen an der physiologischen Wirkung auf den Blutdruck).

Dem Licht ausgesetzt wird die Lösung aber in kurzer Zeit braun und verliert ihre Wirksamkeit.

Die pharmakologische Wirkung ist nach den Untersuchungsergebnissen von Trendelenburg[8]) gleich der des Suprarenins. Um eine dem Suprarenin inbezug auf die Blutdrucksteigerung gleiche Wirkung zu erzielen, sind jedoch Mengen von Sympatol zu verwenden, die etwa 60—100 Mal größer sind als entsprechende Suprareninmengen. Genau wie die Wirkung des Suprarenin klingt auch die des Sympatol in einigen Minuten ab, und läßt sich, sofern nicht zu große Gaben verabreicht werden, beliebig oft wiederholen, ohne daß eine Abschwächung der Wirkung festzustellen ist. Als Ursache der Blutdrucksteigerung wird die Gefäßverengerung und die Wirkung auf das Herz, die in einer Pulsbeschleunigung sich deutlich auch peripher zu erkennen gibt, angesprochen. Der schädigende Einfluß des Suprarenins auf den Kreislauf beruht offenbar auf einem Mißverhältnis zwischen der Wirkung auf die peripheren Gefäßgebiete einerseits und der Wirkung auf das Herz andererseits.

Im Gegensatz zu Suprarenin ist die Wirkung des Sympatols auf den Gesamtkreislauf dadurch charakterisiert, daß das Verhältnis der Wirkung auf die Gefäße zur Wirkung auf das Herz günstiger ist.

Jene dem Suprarenin eigentümliche Giftwirkung ist bei der therapeutischen Anwendung des Sympatol nicht zu erwarten.

Nach diesen sehr günstigen pharmakologischen Prüfungsergebnissen lag es nahe, das Sympatol als Ersatz für Suprarenin in der Lokalanästhesie zu verwenden.

Nach Eisenberg[9]) soll man bei Sympatolanwendung an Stelle von Suprarenin mit kleineren Mengen des Anaesthetikums auskommen die Nachschmerzen sollen vergleichsweise geringer sein und alle Begleiterscheinungen seitens des Herzens, Zittern, Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Schwindel sollen bei Sympatolverwendung vollständig ausbleiben.

Zu einem ähnlichen Ergebnis ist Schlein[10]) bei seinen Untersuchungen gekommen. Wie Schlein angibt, hat sich

[8]) Über die Kreislaufwirkung d. Sympatol. Dt. Med. Wochenschr. 1930. S. 1987.

[9]) Weitere Betrachtungen über die Infiltrationsanästhesie: The American Dental Surgeon. 1930, S. 12.

[10]) Sympatol als Zusatz zu Anaestheticis für die Zahnheilkunde. Ztschr. f. Stomatologie, Bd. 26, (1929).

Sympatol für Extraktionen und kleinere Operationen (Cysten, Ausmeisselungen, Wurzelspitzenresektionen usw.), Pulpenanaesthesie, sowie zum schmerzlosen Präparieren und Zuschleifen von Zähnen bei einem Zusatz von 2 bzw. 4% zur 2 bzw. 4% Novocainlösung in allen Fällen, auch inbezug auf die Dauer der Anaesthesie, vollkommen bewährt. Gegenüber den anderen bisher verwendeten, mit Suprarenin zusammengesetzten Präparaten, soll es den Vorteil haben, ohne irgendwelche Folgen, wie Herzklopfen, Kopfschmerzen und Schwächegefühl, auch von Patienten mit leichtem Vitium cordis, Arteriosklerose usw. stets gut vertragen zu werden.

Diese günstigen Urteile über Sympatol waren einer Nachprüfung wert.

Es erhebt sich nun die Frage, welche Mittel und Methoden zu vergleichenden Untersuchungen von Betäubungsmitteln geeignet sind.

Abgesehen von den zahlreichen pharmakologischen Prüfungsmethoden, Versuche an der Cornea des Kaninchens (als Oberflächen-Anaesthetikum), am Nerv-Muskel-Präparat des Frosches, (als Leitungs-Anaesthetikum), Durchströmung des Läwen-Trendelenburg'schen Froschpräparates und vielen anderen, ist die Zahl der klinischen Untersuchungsmethoden gering.

Braun[11]) bezeichnet das Quaddelprüfungsverfahren als das beste Mittel und Pfefferkorn[12]) als das feinste biologische Reagenz zur vergleichenden Untersuchung von Betäubungsmitteln.

Für die Eignungsprüfung von Lokalanaesthetika und Ersatzmittel für Suprarenin zur Verwendung in der Zahnheilkunde, stehen dann noch Untersuchungsmethoden zur Verfügung, die im Wesentlichen darauf beruhen, daß im großen klinischen Versuch bei Gelegenheit von Extraktionen und anderen chirurgischen Eingriffen auf Grund von Erfahrungen Werturteile über Wirkungsintensität und Dauer der zu prüfenden Mittel abgegeben werden.

Neuerdings hat Heinroth[13]) ein neues Prüfungsverfahren angegeben, das geeignet erscheint, bei den Prüfungen von Lokalanaesthetika mehr herangezogen zu werden. Heinroth benutzt hierzu den faradischen Strom, der ja Träger energischer Reizwirkungen auf die motorischen und sensiblen Nerven ist.

---

11) Die örtliche Betäubung. 6. Aufl. 1921, S. 54. Verlag: J. A. Barth, Leipzig.

12) Neuere Mittel zur örtlichen Betäubung. Zentralbl. f. Chirurgie, 1930, Nr. 34.

13) Über die Ergebnisse einer neuen Methodik der Untersuchung des Wirkungsablaufes von anaesthesierenden Lösungen an d. menschl. Pulpa. Dt. zahnärztl. Wochenschr. Jhrgg. 34, Nr. 19.

Heinroth betont mit Recht, daß einer großen Anzahl von Untersuchungen der Vorwurf zu machen ist, daß in ihnen nie vergleichende Untersuchungen mit den Arzneimitteln am gleichen Patienten angestellt würden. Man kann Heinroth nur beipflichten, daß die Mehrzahl dieser klinischen Untersuchungen keinerlei Vergleichswert besitzen, somit ohne jede wissenschaftliche Bedeutung sind und nur die Verwirrung über den Wert der einzelnen Anaesthetika steigern, statt sie zu beheben.

Trotzdem wird man die klinischen Untersuchungen nicht entbehren können, ja sie sind sogar für die letzte Beurteilung des Wertes eines Lokalanaesthetikums unbedingt notwendig. Es kommt hinzu, daß das Allgemeinbefinden des Patienten, wie auch der Heilungsverlauf der Wunde in keinerlei Weise beeinträchtigt werden darf. Hat diese letzte Hauptprüfung ein günstiges Ergebnis gezeitigt, so kann das neue Lokalanaesthetikum mit den alten bewährten Mitteln konkurrieren.

Pharmakologische Prüfungen, Spezialprüfungen und klinische Untersuchungen sind somit für die Bewertung eines Lokalanaesthetikums gemeinsam heranzuziehen.

Es wurde besonderer Wert darauf gelegt, auch bei den klinischen Untersuchungen die zu vergleichenden Präparate an ein und demselben Patienten zu prüfen.

Experimenteller Teil.

Unsere Novocainlösung wurde nach den Angaben von Seidel[14]) hergestellt.

In eine im strömenden Wasserdampf sterilisierte, ca. 50 ccm fassende Aufbewahrungsflasche für Novocainlösung nach Seidel, die eine Graduierung von 5:5 ccm bis 30 ccm aufweist, destilliert man genau 30 ccm Aqua destillata aus einem Quarzgefäß über und löst in diesen 30 ccm doppelt destilliertem Wasser 3 Novocaintabletten D auf. Eine D-Tablette enthält 0,2 g Novocainhydrochlor. und 0,06 g Kochsalz und gibt mit 10 ccm destilliertem Wasser eine 2%ige Novocainkochsalzlösung. Diese so bereitete Lösung wurde dann in dem elektrisch geheizten Spezialwasserbade nach Seidel 30 Min. im strömenden Wasserdampfe sterilisiert.

Haltbarkeitsprüfungen.

Die zu diesen Versuchen verwendeten ca. 10 ccm fassenden Reagenzgläser aus alkaliarmem Jenenser Glas wurden zunächst mit verdünnter Salzsäure mehrfach ausgekocht, dann mehrere Male mit destilliertem Wasser gespült und schließlich in destilliertem Wasser ausgekocht. Nach dem Ablaufenlassen und Er-

[14]) Neue Hilfsmittel zur Lokalanaesthesie Dt. Monatsschr. f. Zahnheilk. 1913, Heft 8.

kalten wurden die Reagenzgläser mit sterilen Mulltupfern verschlossen und 20 Min. im Trockenschrank bei 160° C sterilisiert.

Diese so vorbereiteten Reagenzgläser wurden nun immer mit je 3 ccm der zu untersuchenden Lösungen bzw. Lösungsgemischen beschickt.

Bei der Novocainkochsalzlösung handelte es sich um eine sterile Lösung, der die verschiedenen Tropfen Suprarenin bzw. Sympatol zugesetzt wurden.

In einem Reagenzglasgestell wurden die mit den verschiedensten Lösungen beschickten Reagenzgläser in einem ca. 20° C warmen Zimmer dem Tageslicht (keine direkte Sonnenbestrahlung) ausgesetzt und in bestimmten Zeitabständen die Farbänderung (Zersetzung) der Lösung geprüft. Das Ergebnis dieser Prüfung ist aus der Tab. 1 ersichtlich.

Ergebnis: Selbstbereitete 2%ige, 4- und 10%ige Sympatollösungen konnten für sich allein ohne irgendwelche Farbveränderung sterilisiert werden. Eine 2 bzw. 4% Sympatol enthaltende 2%ige Novocainkochsalzlösung war nach dem Sterilisieren gelb verfärbt. Werden die Novocain- und Sympatol-Lösungen für sich allein sterilisiert und dann gemischt, so ist diese Novocain-Sympatollösung lange Zeit haltbar und zeigt erst nach ca. 20 Tagen leichte Zersetzungserscheinungen, schwach-gelbe Färbung.

Tabelle I.

		Farbveränderung der Lösung nach											
		2 Std.	5 Std.	1 Tag	2 Tgn.	3 Tgn.	4 Tgn.	5 Tgn.	10 Tgn	15 Tgn	18 Tgn	19 Tgn	20 Tgn
1	3 cm^3 Aquadestillata als Vergllös.	unverändert	dto	dto	dto	dto	dto	dto	dto	dto	dto	dto	dto
2	3 cm^3 Novocainkochsalzlösg 2%	×	×	×	×	×	×	schw. gelb	s. gelb	s. gelb	s. gelb	s. gelb	s. gelb
3	" " 4%	×	×	×	×	×	×	"	"	"	"	"	"
4	" Novocainkochsalzlösg. 2% + 1 Tropfen Suprarenin (1 : 1000)	×	g. sch. rosa	s. rötl. gelb	gelb	intens. gelb	intens. gelb	dto	grüne Aflkg.	dto	dto	dto	dto
5	3 cm^3 Novocainkochsalzlösg. 2% + 2 Tropfen Suprarenin	×	schw. rosa	rötlich weing.	weing	intens. gelb	dto	dto	dto	dto	dto	dto	dto
6	3 cm^3 Novocainkochsalzlösg 2% + 3 Tropfen Suprarenin	×	schw. rosa	rötl. dl. weing.	dkl. weing.	intens. gelb	dto	dto	grüne Aflkg.	dto	do	dto	dto
7	3 cm^3 Novocainkochsalzlösg. 2% + 1 Tropfen Sympatol 10%	×	dto	dto	dto	dto	dto	dto	dto	dto	dto	dto	dto
8	3 cm^3 Novocainkochsalzlösg. 2% + 2 Tropfen Sympatol	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
9	3 cm^2 Novocainkochsalzlösg. 2% + 3 Tropfen Sympatol	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
10	3 cm^3 Novocainkochsalzlösg. 2% + 4 Tropfen Sympatol	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
11	3 cm^3 Novocainkochsalzlösg. 2% + 5 Tropfen Sympatol	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
12	3 cm^3 Novocainkachsalzlösg. + 2% Sympatol	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	s. gelb
13	3 cm^3 Sympatol 10%	×	×	×	×	×	×	×	×	×	s. rötl. gelb	rötlich gelb	gelb
14	3 cm^3 Smpatol 4% (sterilisiert)	×	×	×	×	×	×	×	×	×	s. gelb	gelb	gelb

× = unverändert

Quaddelprüfungen.

Versuchsanordnung: Die Quaddeln wurden nach der von Braun angegebenen Methode in folgender Weise gesetzt. Mit Hilfe einer flach fast parallel zur Hautoberfläche eingestochenen Hohlnadel wurde unter Vermeidung des lockeren subkutanen Zellgewebes, in das straffe Gewebe der Cutis die Flüssigkeit eingespritzt, so daß sich das von ihr durchtränkte Gebiet in Form einer runden, blassen, für das Auge sichtbaren Quaddel über die Oberfläche erhob.

Zur besseren Orientierung wurden mit Hilfe eines Kautschukstempels fünf zu einem Kreuz verbundene Quadrate auf die Beugeseite des Unterarmes aufgedruckt und der Einstich der Hohlnadel in das Zentrum des inneren Quadrates gelegt.

Die Menge der injizierten zimmerwarmen Lösung betrug stets 0,4 ccm. Die Versuche wurden alle drei Mal wiederholt.

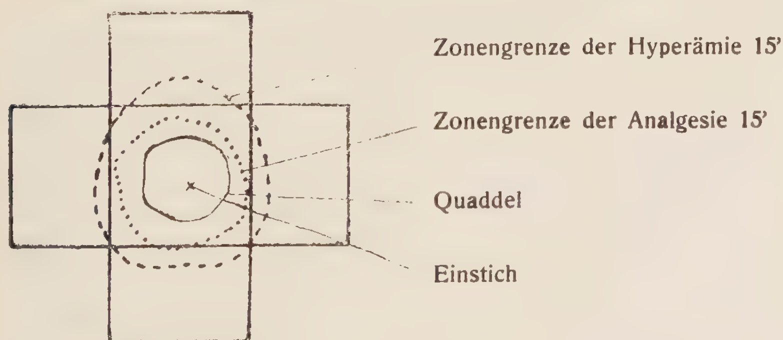
An diesen Quaddeln wurden Ausdehnung, Dauer der Analgesie, sowie auftretende Veränderungen an der Haut genau beobachtet und genau protokolliert.

Versuch 3.

Einspritzung einer 2%igen Novocainkochsalzlösung, die in dem von Seidel[15]) angegebenen Dampftopf 15 Min. sterilisiert war.

Der Einstich wird als Nadelstich schmerzhaft empfunden.

Die Einspritzung selbst als schmerzlos bezeichnet.



Die gebildete Quaddel ist sofort blaß (anämisch).

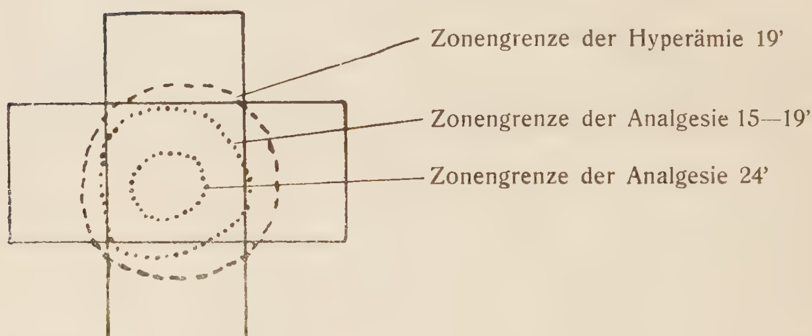
1. Min. Analgetische Zone reicht bis zur Quaddelgrenze.

5. „ Analgetische Zone vergrößert, Umgebung der Quaddel hyperämisch.

15. Min. Größte Ausdehnung der analgetischen Zone; füllt fast das mittlere Quadrat aus. Hyperämische Zone ver-

15) l. c.

größert; füllt das mittlere Quadrat vollkommen aus und reicht noch bis ¼ in die umgebenden Quadrate.



19. Min. Analgetische Zone etwas verkleinert, hyperämische Zone weiter vergrößert.

24. „ Analgetische Zone etwa in Quaddelgröße.

29. „ Keine Analgesie mehr.

40. „ Hyperämische Zone füllt noch das mittlere Quadrat aus.

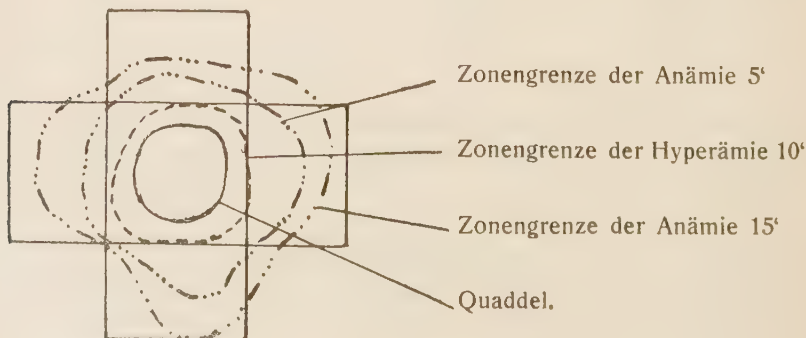
Die Nachuntersuchung am folgenden Tag ergab völlig normale Empfindlichkeit der Quaddelgegend.

Versuch 7.

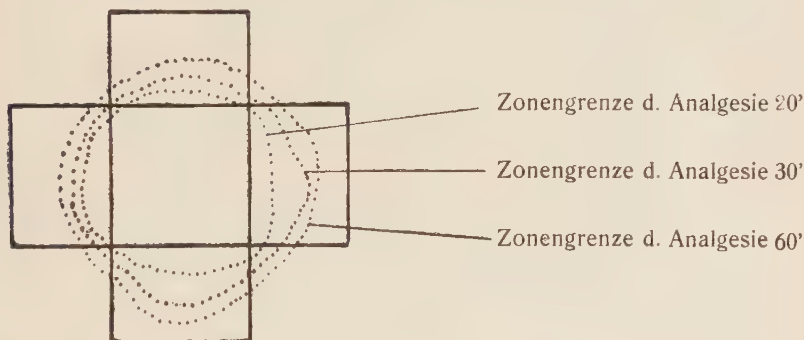
Einspritzung einer 2%igen Nocovainkochsalzlösung, die auf 3 ccm 2 Tropfen (Seidel'sche Tropfpipette) Suprarenin (1 : 1000 Höchst) enthält.

Der Einstich wird als Nadelstich schmerzhaft empfunden.

Die Einspritzung verursacht zunächst ein leichtes Brennen, das aber nach Einlaufenlassen von 1/10 ccm der Lösung einer völligen Unempfindlichkeit weicht.



1. Min. Sofortige Anämie und Analgesie in Quaddelgröße.
5. „ Leichte Hyperämie der Quaddel, Blutaustritt aus der Einstichstelle. Die markante anämische Zone ist bedeutend vergrößert und füllt außer dem inneren die umliegenden Quadrate über die Hälfte aus.
10. „ Hyperämische Zone vergrößert, füllt etwa das innere Quadrat aus. Analgesie etwa im Bereiche der hyperämischen Zone.
15. „ Quaddel etwas abgeflacht. Größte Ausdehnung der anämischen Zone. Hyperämische Zone unverändert. Analgetische Zone füllt das innere Quadrat aus.
20. „ Quaddel vollständig abgeflacht. Hyperämische Zone bedeutend verkleinert, fast kaum noch wahrnehmbar. Analgetische Zone füllt die anliegenden Quadrate zu etwa 1/5 aus.

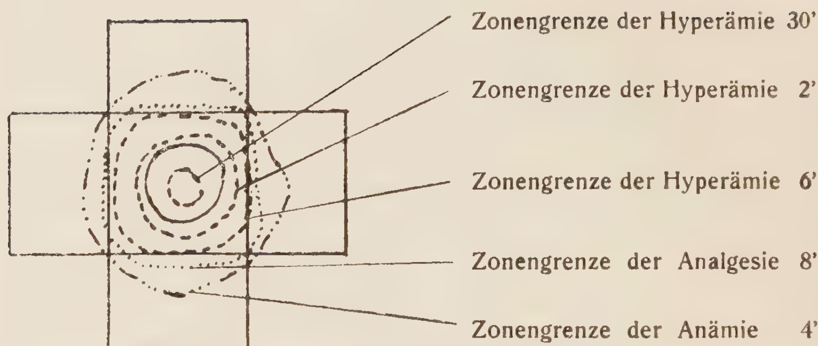


25. Min. Unverändertes Bild.
30. „ Erektionen der Haarlälge im mittleren Quadrat. Größte Ausdehnung der analgetischen Zone.
40. „ Analgetische Zone weiterhin etwas vergrößert.
60. „ Analgetische Zone abgenommen, wie nach 20'.
150. „ Analgesie weiter zurückgegangen. Anämie nimmt in mäßigem Umfange ab.
4 Std. Analgesie im Bereiche des inneren Quadrates.
6 Std. Analgesie verschwunden.

Versuch 8.

Einspritzung von 2%igen Novocainkochsalzlösung mit Zusatz von Sympatol 2 : 100.

Der Einstich wird schmerzhaft empfunden. Bei Einlaufen der Flüssigkeit leichtes Brennen, das bis zur Beendigung der Injektion weicht.



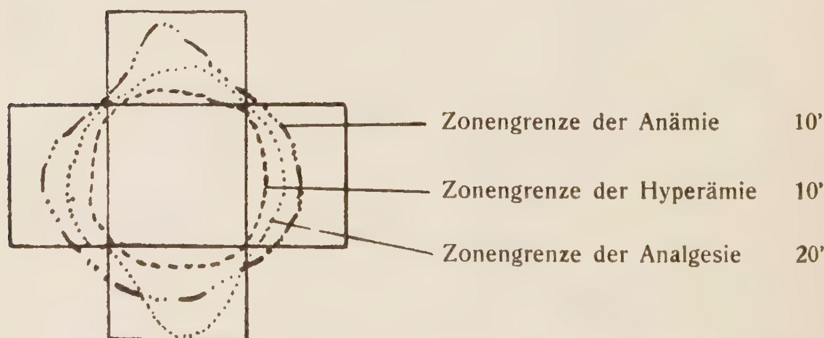
1. Min. Quaddel sofort anämisch und analgetisch, nach 30 Sek. in der Mitte der Quaddel leichte Hyperämie.

2. „ Hyperämischer Hof um die Quaddel.

4. „ Anämische Zone bedeutend vergrößert, reicht über das mittlere Quadrat hinaus bis in die anliegenden Quadrate. Hyperämie über die Quaddel hinausreichend, Blutaustritt aus der Einstichstelle.

6. „ Hyperämische Zone im Bereiche des mittleren Quadrates.

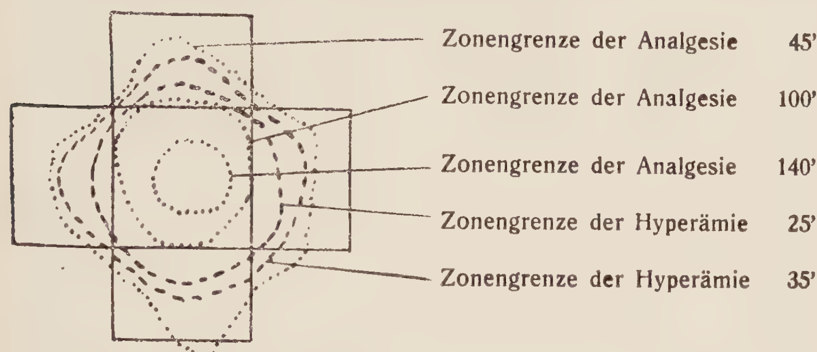
8. „ Analgetische Zone vergrößert, füllt das mittlere Quadrat aus. Hyperämische Zone über das mittlere Quadrat hinausreichend.



10. „ Anämische Zone vergrößert, erreicht ihre größte Ausdehnung. Quaddel beginnt abzuflachen.

20. „ Quaddel vollständig abgeflacht. Während anämische und hyperämische Zone sich nicht weiter vergrößert hat, ist die Analgesie weiter ausgebreitet; ihre Grenze verläuft innerhalb der anliegenden Quadrate, sie füllt diese zu etwa ¼ aus.

25. Min. Hyperämische Zone weiter vergrößert, erfüllt die anliegenden Quadrate zu etwa 1/5.



35. Min. Analgetische Zone unverändert, hyperämische Zone weiter ausgedehnt, erreicht fast die anämische Zonengrenze. Anämische Zone umgibt die hyperämische nur noch als ganz schmalen Kranz.

45. „ Analgetische Zone erreicht ihre größte Ausdehnung.

100. „ Analgesie zurückgegangen, im Bereiche des mittleren Quadrates.

140. „ Analgesie nur noch in Quaddelgröße.

150. „ Keine Analgesie mehr. Hyperämie und Anämie bestehen noch, gehen jedoch zurück.
Am nächsten Tage ist nur noch die Einstichstelle als solche zu erkennen. Keine Perkussionsempfindlichkeit der Injektionsstelle, keinerlei sonstige Beschwerden.

Ergebnis.

Suprarenin

1. Die Einspritzung verursacht zunächst ein leichtes Brennen, das aber nach Injektion von 1/10 ccm verschwindet. Restliche Einspritzung ist schmerzlos.

2. Die Quaddel ist sofort anämisch und analgetisch und nach 20' vollständig abgeflacht.

3. Auftreten einer leichten Hyperämie, die nach 10' ihre größte Ausdehnung erreicht und das mittlere Quadrat ausfüllt. 20' nach der Injektion ist die hyperämische Zone kaum noch wahrnehmbar.

Sympatol

1. Bei der Einspritzung macht sich ein leichtes Brennen bemerkbar, das aber nach Injektion der 0,4 ccm aufhört.

2. Die Quaddel ist sofort anämisch und analgetisch und nach 20' vollständig abgeflacht.

3. Schon nach 2' Auftreten einer hyperämischen Zone um die Quaddel. Größte Ausdehnung nach 25'. Sie erfüllt über das innere Quadrat hinaus die anliegenden Quadrate zu 1/5. Die Hyperämie beginnt erst 4 Stunden nach der Injektion langsam zu verschwinden.

4. Ausgeprägte anämische Zone, die 15' nach der Injektion ihre größte Ausdehnung erlangt und über das mittlere Quadrat hinaus bis zur Hälfte in die anliegenden Quadrate reicht.	4. Zunächst deutliche anämische Zone, größte Ausdehnung nach 10'; erfüllt die anliegenden Quadrate zur Hälfte. Anämische Zone wird jedoch sehr rasch durch die auftretende Hyperämie verdrängt, sodaß die anämische Zone nur noch als schwacher Saum sichtbar ist.
5. Analgesie tritt sofort ein, schreitet dann kontinuierlich fort und erreicht nach 30' ihre größte Ausdehnung. Die analgetische Zone füllt die anliegenden Quadrate zur Hälfte aus.	5. Analgesie tritt sofort ein, erreicht nach 45' ihre größte Ausdehnung, im Bereiche etwa der Häfte der anliegenden Quadrate.
6. Dauer der Analgesie 5 Stunden,	6. Dauer der Analgesie 2½ Std.
7. Am nächsten Tage ist nur noch die Einstichstelle zu erkennen, sonst normale Empfindlichkeit der Injektionsstelle.	7. Am nächsten Tage keinerlei Entzündungserscheinungen, keine Perkussionsempfindlichkeit der Einstichstelle.

Wirkung des Sympatols auf den Blutdruck.

Zu Beginn meiner Ausführung wies ich darauf hin, daß bei Verwendung des Suprarenins in der Lokalanästhesie unerwünschte Nebenerscheinungen auftreten können. Schon verhältnismäßig kleine Dosen von Suprarenin können zu Herzunregelmäßigkeiten führen und eine starke Flimmerbereitschaft des Herzens erzeugen.

In den zahlreichen Veröffentlichungen über Sympatol[16]) bezüglich seiner Wirkung auf den Blutdruck und den Kreislauf wird hervorgehoben, daß Sympatol auf den Koronarkreislauf in einer Mehrdurchblutung, infolge einer Erhöhung des Einflußdruckes wirkt und eine Vasodilatation im Koronargebiet besteht[17]) (Hochrein und Keller). Nach Kuschinsky[18]) besitzt Sympatol die größte qualitative Übereinstimmung mit Suprarenin. Auch Trendelenburg[19]) betont die suprareninähnliche Wirkung des Sympatol, und veranschaulicht durch beigefügte Kurven die prompte Wirkung auf den Blutdruck und eine Pulsbeschleunigung nach Sympatolgaben. Rühl[20]) beschreibt günstige Herz- mit guter peripherer Wirkung und hält es zur Verwendung in Form der Dauerinfusion für geeignet.

In den Versuchen am Starling'schen Herz—Lungen—

[16]) Siehe Literaturnachweis.

[17]) Über die Wirkung des Adrenalins u. adrenalinartiger Körper auf den Kreislauf. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 156, S. 37 (1930).

[18]) Untersuchungen üb. Sympatol, einen adrenalinähnlichen Körper. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 156, S. 290 (1930).

[19]) 1 c.

[20]) Über vergleichende experim. u. klin. Untersuchungen zur therapeut. Wirksamkeit von verschiedenen Substanzen der Adrenalinreihe. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 164. S. 8 (1932).

Präparat, am intakten Kreislauf des ganzen Tieres und an Tieren, bei denen durch Narkose, Ausschaltung der Medulla oblongata oder Histamin eine Gefäßinsuffizienz hervorgerufen wurde, konnten die Angaben, wie sie von Trendelenburg, Hochrein und Keller, sowie Kuschinsky veröffentlicht wurden, bestätigt werden. Nach Bier[21]) scheint sich das Sympatol bei Sinken des Blutdruckes und zur Vermeidung postoperativer Kreislaufschwäche zu bewähren. Bier hebt ferner die Sterilisationsmöglichkeit von Sympatol mit Anästesierungslösungen hervor (vgl. dazu meine Untersuchungen über die Haltbarkeitsprüfungen weiter oben).

Während alle diese Autoren eine Zunahme des Blutdruckes und der Pulszahl beobachteten, kommen Baumann und Flecken[22]) zu dem Ergebnis, daß Sympatol nur geringen Einfluß auf den Blutdruck hat. Auch die Pulszahl wird wenig geändert. Soweit Änderungen überhaupt zu beobachten sind, findet sich fast stets eine geringe Abnahme der Frequenz. Feststellen ließ sich dagegen eine erhebliche Wirkung auf das Minuten- und Schlagvolumen.

Bezüglich der Wirkung des Sympatol auf den Blutdruck bei peroraler Zufuhr bestehen nur wenig Angaben in der Literatur. Baumann und Flecken[22]) geben nur die „optimale“ Dosis peroral mit 0,5 g an, sonstige Einzelheiten fehlen. Kottlors und Faust[23]) berichten, daß bei Sympatol im Gegensatz zur Suprareninwirkung auch nach interner Applikation von genügend großen Dosen eine Blutdrucksteigerung eintreten kann. Sie sehen nach Gaben von 100 mg nur vereinzelt, nach 200 mg Sympatol in etwa der Hälfte der Fälle eine nach 7—10 Min. meßbare leichte Steigerung des Blutdruckes um 10—15 ccm H_2O die nach 15—20 Min. gewöhnlich wieder abgeklungen war. Die für die orale Medikation verwandte Menge von 200 mg Sympatol dürfte demnach für die Blutdrucksteigerung am Gesunden den Schwellenwert darstellen. Höhere Dosen hatten kein anderes Ergebnis; wesentlich größere Steigerungen als die genannten wurden nicht erzielt. Schilling und Kopp[24]) fanden, daß es

1. nach intramuskulärer Injektion von 180—240 mg Sympatol zu einer geringfügigen kurz dauernden Blutdrucksteigerung

---

21) Über die therapeutische Verwendbarkeit des Sympatols. Dt. Med. Wochenschr. 1930, Nr. 49, S. 2087.

22) Experimentelle Untersuchungen und klinische Beobachtungen üb. d. Wirksamkeit d. p- u. m-Sympatol. Klin. W. 1932, S. 1033.

23) Über die Wirkung des Sympatol auf den Blutdruck und das Blutbild. Med. Klin. 1931, 401.

24) Adrenalin, Sympatol, Ephetonal, eine Vergleichsstudie. Dt. Med. Wochenschr. Nr. 38, S. 1399. (1932).

kommt, während eine Einwirkung auf den Puls nicht zu beobachten ist;

2. nach peroraler Gabe von 1000—2000 mg Sympatol eine Wirkung auf Blutdruck und Puls nicht festzustellen ist.

Diese widersprechenden Ergebnisse veranlaßten mich, auch meinerseits Versuche über den Einfluß des Sympatol auf den Blutdruck auszuführen. Ich beschränkte mich bei meinen Untersuchungen, die ich im Selbstversuch ausführte, lediglich auf die Messung des Blutdruckes bei peroraler Zufuhr von Sympatol.

Die Blutdruckmessungen wurden mit dem Sphygmomanometer nach von Recklinghausen ausgeführt. Stets wurde der systolische Blutdruck gemessen, indem das Manometer gelegentlich des beim Aufblasen der auf den Oberarm applizierten Manschette verschwundenen und bei Entleerung der Manschette wieder erscheinenden Pulses abgelesen wurde. Gleichzeitig wurde die Pulszahl gemessen. Die Messungen wurden in regelmäßigen Zeitabständen vorgenommen und die gefundenen Werte in Kurvenform festgelegt.

Versuch 1:

Vor dem Versuch: Blutdruck = 120 mm Hg; Pulszahl = 84

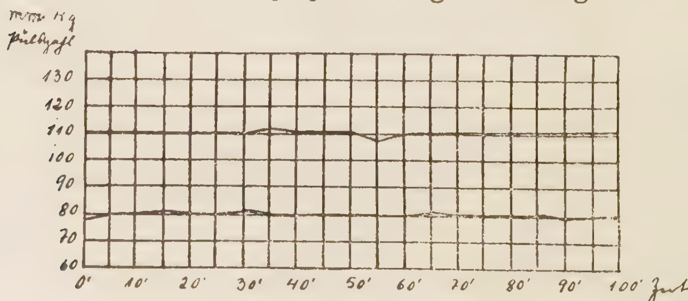
1 Tablette Sympatol 0,1 g = 100 mg



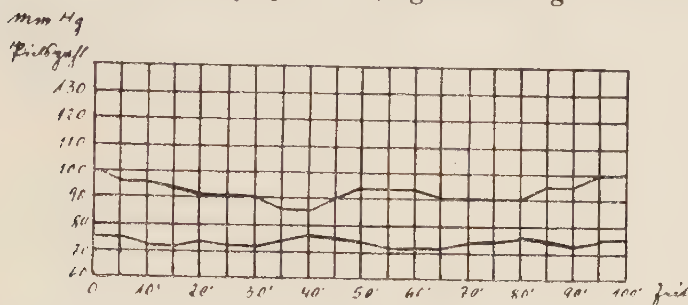
Versuch 3:

Vor dem Versuch: Blutdruck = 110 mm Hg; Pulszahl = 78

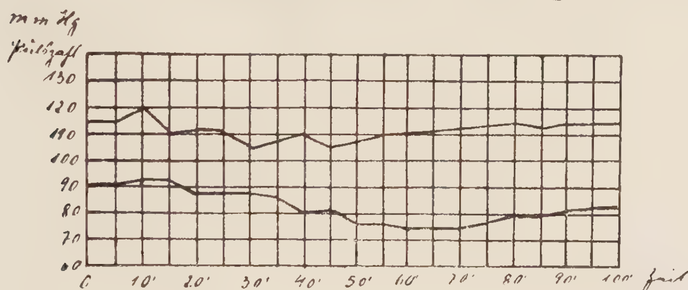
2 Tabletten Sympatol 0,1 g = 200 mg



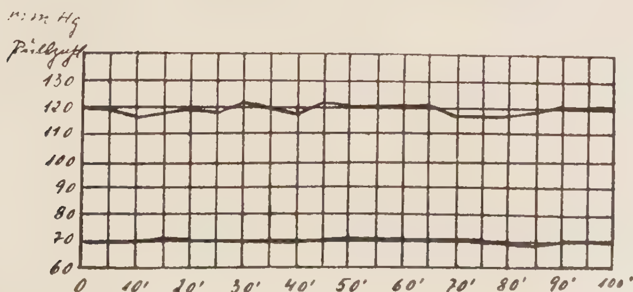
Versuch 4:
Vor dem Versuch: Blutdruck = 100 mm Hg; Pulszahl = 76
1 ccm Sympatol 10%ig = 100 mg



Versuch 9:
Vor dem Versuch: Blutdruck = 115 mm Hg; Pulszahl = 90
3 ccm Sympatol 10%ig = 300 mg



Versuch 15:
Vor dem Versuch: Blutdruck = 120 mm Hg; Pulzahl = 70
5 ccm Sympatol 10%ig = 500 mg



Die Versuche wurden mehrfach durchgeführt und die angeführten Beispiele sind wahllos aus der Versuchsreihe herausgegriffen.

Ergebnis:

Aus den angestellten Versuchen geht hervor, daß weder eine Blutdrucksteigerung, noch eine Pulsbeschleunigung nach peroraler Gabe von Sympatol, selbst in Mengen bis zu 500 mg zu beobachten war. Eine adrenalinartige Wirkung ist also nach peroralen Sympatolgaben in keiner Weise festzustellen.

Untersuchungen nach der Methode von Kochmann und Heinroth[25]).

Das Prinzip dieser Untersuchung beruht darauf, daß der faradische Strom eine starke Empfindungsreaktion auf die sensiblen Nervenendigungen ausübt die durch Lokalanästhetika herabgesetzt bzw. ausgeschaltet wird.

Um der von Heinroth angeführten Versuchsanordnung möglichst gerecht zu werden, stellte ich mir zunächst in ähnlicher Weise einen kleinen partiellen Abdrucklöffel aus 0,5 mm starkem Randolfblech her, dem ich an einer Seite eine bewegliche und biegsame Schlaufe aus demselben Bleche annietete, die es ermöglichte, ohne den von Heinroth an der Spritze noch besonders angebrachten verstellbaren Anschlag auszukommen. Ich bog die Schlaufe so weit von dem zu untersuchenden Zahne ab, daß die Spitze des Konus der Spritze mit der 23 mm langen Kanüle den Anschlag bildete. Durch diese Versuchsanordnung war es mir ebenfalls möglich, nach Anfertigung eines Stents-Abdruckes und Anfertigung von Führungslöchern für die Spritzennadel in der Schlaufe eine „stets gleichbleibende Richtung der Injektionsnadel und eine gleichbleibende Tiefe des Einstiches“ sicherzustellen.

Als Testobjekt wurde ebenfalls die gesunde menschliche Pulpa eines oberen Schneidezahnes benutzt.

Da mir das nach der Methode von Kochmann und Heinroth geaichte Induktorium nicht zur Verfügung stand, benutzte ich das für faradische Untersuchung gebrauchte Induktorium der Firma Emda.

Die Reaktionsfähigkeit der Pulpa wurde in gleichen Zeitabständen gemessen und die sich ergebenden Werte in Kurvenform niedergelegt.

An der linken Hand der Versuchsperson wurde die gut durchfeuchtete Handelektrode befestigt der zu untersuchende Zahn mit Hilfe von Watterollen, Alkohol und Luftbläser getrocknet. Durch Aufsetzen der Zahnelektrode, die mit physiologischer Kochsalzlösung befeuchtet war, auf den zu untersuchenden Zahn wurde der sekundäre Stromkreis geschlossen. Der Induktionsstrom wurde so verstärkt, bis die Versuchsperson durch schnelles Hochheben

[25]) Eichung v. Schlittenapparaten. Z. exper. Med. Nr. 52, S. 603 (1926).

der Hand anzeigte, daß im Zahn hervorgerufene Empfindung fühlbar wurde.

Zur Anästhesierung der Zahnpulpa durch Endanästhesie wurden folgende Lösungen miteinander verglichen:

Zeichenerklärung.

——————— = 1) Novocainkochsalzlösung = 2%;

—·—·—· = 2) „ „ = 2% mit einem Zusatz von 1 Tropfen Suprarenin (1:1000) auf 3 ccm.

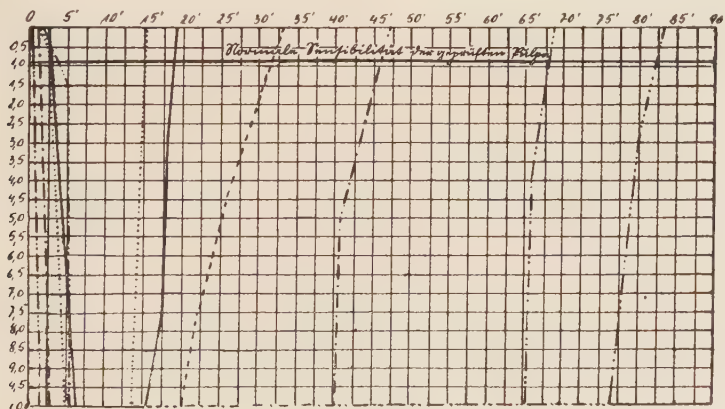
—··—··— = 3) Novocainkochsalzlösung = 2% mit einem Zusatz von 2 Tropfen Suprarenin (1:1000) auf 3 ccm.

—···—··· = 4) Novocainkochsalzlösung = 2% mit einem Zusatz von 3 Tropfen Suprarenin (1:1000) auf 3 ccm.

.... = 5) Novocainkochsalzlösung = 2% mit einem Zusatz von Sympatol 2:100.

— — — — — = 6) Novocainkochsalzlösung = 2% mit einem Zusatz von Sympatol 4:100.

Es wurde immer in gleicher Weise und in der gleichen Zeit (1 Min.) je ccm der betreffenden Lösung injiziert.



Ergebnis:

Aus diesen Prüfungen geht hervor, daß durch Zusatz von Suprarenin zu der 2%igen Novocainkochsalzlösung die Wirkungsdauer der Anästhesie und zwar entsprechend der Anzahl der Tropfen von Suprarenin bedeutend verlängert wird. Der Zusatz von Sympatol zur Novocainlösung steigert inbezug auf den 2%igen Zusatz die Wirkungsdauer der Anästhesie nicht. Selbst bei einem Zusatz von 4% Sympatol wird die Wirkungskurve, die

durch einen Zusatz von 2 Tropfen Suprarenin hervorgerufen wird, nicht erreicht.

Zusammenfassung I (Sympatol).

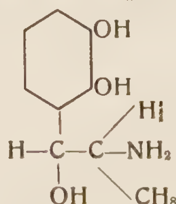
1. Nach peroraler Gabe von Sympatol, selbst in Mengen bis zu 500 mg, war im Selbstversuch weder eine Blutdrucksteigerung noch eine Pulsbeschleunigung zu beobachten. Eine suprareninartige Wirkung ist somit nach peroralen Sympatolgaben in keiner Weise festzustellen.
2. Gegenüber dem Suprarenin hat Sympatol den Vorzug, der Sterilisierbarkeit durch Kochen, wobei es jedoch an Wirksamkeit nicht einbüßt.
3. Zur Erzielung einer, für einfache Extraktionen von Zähnen ausreichenden, Anästhesie ist ein Zusatz von mindestens 2:100 Sympatol zu einer 2%igen Novocainkochsalzlösung notwendig.
4. Die nach der Extraktion auftretende Blutung ist so stark, daß sie das Weiterarbeiten stört. Die starke Blutung verhindert daher auch die Ausführung von größeren Eingriffen (Cystenausschälungen, Ausmeißelungen usw.) in der Mundhöhle.
5. Bei akut entzündlichen Prozessen im periapicalen Gewebe reicht die mit 2% Sympatolzusatz zu erzielende Anästhesie nicht aus.

   Für den zahnärztlichen Gebrauch ist daher Sympatol als Ersatz für Suprarenin ungeeignet.

Inzwischen ist Sympatol durch die herstellende Firma als Präparat zur Verwendung in der Zahnheilkunde nicht mehr angeboten worden.

Corbasil.

Corbasil ist wie das Suprarenin ein Derivat des 2-wertigen Phenols Brenzkatechin und hat folgende Konstitutionsformel



o—Dioxyphenylpropanolamin.

Es unterscheidet sich somit vom Suprarenin lediglich dadurch, daß es in der Seitenkette eine CH_2-Gruppe mehr besitzt.

Es ist ein weißes, feines kristallines, geruch- und geschmackloses Pulver, das in verdünnten Säuren, sowie im Wasser und Alkohol leicht, in Aether jedoch unlöslich ist. In einer 1%igen wässerigen Lösung beträgt die Wasserstoffionenkonzentration $P_H = 5{,}1$. Der Schmelzpunkt liegt bei 178°C. Gegenüber dem Suprarenin hat es den großen Vorzug, daß es sterilisiert werden kann, ohne sich zu zersetzen.

Farbreaktionen.

	Art der Reaktion	Suprarenin	Corbasil
1. a)	mit Eisenchlorid	grün	blaugrün
b)	beim Hinzufügen von Ammoniak	rot	weinrot
2.	mit Diazoreagenz (D. A. B. VI)	rot	orangerot
3.	mit Natriumhypochlorid	rosa	orange

In pharmakologischer Beziehung soll Corbasil nach einer Privatmitteilung der herstellenden Firma (J. G. Farbenindustrie) dem Suprarenin qualitativ außerordentlich ähnlich sein. Es soll die isolierten Gefäße verengern, auf die Herztätigkeit fördernd wirken und die Bewegungen des isolierten Darmes hemmen. Es soll den isolierten virginellen Kaninchenuterus kontrahieren und in größerer Dosierung ebenso wie Suprarenin eine vorübergehende Hyperglykämie bewirken. In quantitativer Hinsicht soll es je nach dem Prüfungsobjekt etwa 5—10 Mal schwächer wirksam sein.

Die Toxizität, gemessen an der bei subkutaner Injektion tödlichen Dosis, soll wesentlich geringer als die des Suprarenins sein. An Hunden, Katzen und Kaninchen soll die Toxizität (5 mg pro kg) etwa 5—10 Mal geringer sein, während das Verhältnis bei Mäusen noch wesentlich günstiger (50—100 mg pro kg Körpergewicht) gegenüber der von Suprarenin liegen soll. Während Suprarenin bei Katzen mit hohem Blutdruck in Urethannarkose in kleinen Dosen (0,02—0,03 mg Suprarenin) statt der zu erwartenden Blutdrucksteigerung einen manchmal kollapsartig verlaufenden Blutdrucksturz verursacht, der oft von Zeichen einer starken Vaguserregung (Bradykardie, Arythmie, starke Darmperistaltik) begleitet ist, sollen diese paradoxen Wirkungen bei Corbasil vollkommen fehlen. Es soll nur eine der Dosis ungefähr parallel gehende Blutdrucksteigerung, die allmählich ohne nachfolgende Senkung zur Norm übergeht, bewirken. Daß dabei eine anscheinend reflektorische Vaguserregung mit beteiligt ist, soll einerseits aus einer gleichzeitig einsetzenden starken Darmperistaltik hervorgehen, während Suprarenin an sich ja darmhemmend wirkt; andererseits daraus, daß bei Atropin oder Vagusdurchschneidung die brüske Blutdrucksenkung verhindert werden kann.

Haltbarkeitsprüfungen.

Die Haltbarkeitsprüfungen wurden in weiter oben beschriebener Weise durchgeführt. Dabei zeigten sich folgende Erscheinungen (siehe Tabelle auf der folgenden Seite).

Im Gegensatz zu den mit 1, 2 und 3 Tropfen Suprarenin (1:1000) versetzten sterilen 2%igen Novocainkochsalzlösungen, bei denen schon nach 3 Stunden eine leichte rosa-Verfärbung sichtbar wurde, traten bei der mit der gleichen Tropfenzahl Corbasil (1:100) versetzten Novocainlösung die ersten Farbveränderungen erst nach 8 Stunden auf. Nach 20 Stunden waren in den mit Corbasil (0,5:100) versehenen Novocainlösungen deutliche grüne Ausflockungen zu bemerken (mit Corbasil (1:100) erst nach 3 Tagen), die sich am Boden des Reagenzglases niedersetzten und beim Umschütteln deutlich sichtbar waren. Nach 9 Tagen traten auch bei den mit Suprarenin beschickten Novocainlösungen Ausflockungen auf ,die jedoch weniger deutlich und auch in geringerer Flockengröße zu erkennen waren. Die fabrikfertige 1%ige Corbasil-Lösung war unbeschränkte Zeit haltbar, während die ½%ige selbstbereitete Lösung (mit Aqu. destill. 1:1 verdünnt) ebenso wie

Art der Lösung	Farbe ner Lösung	Farbänderung der Lösung nach 3 Std.	5 Std,	8 Stunden	14 Std.	20 Std.	3 Tagen	6 Tag.	7 Tag.	9 Tagen
1) 3 cm^3 Aqua destillata als Vergleichslösung	farblos	unverändert	dto.	dto.	dto.	dto.	dto.	dto.	dto.	dto.
2) 3 cm^3 Novocainkochsalzlösung 2%	„	„	„	„	„	„	„	„	„	schwach gelb
3) 3 cm^3 „ 4%	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
4) 3 cm^3 „ 2% + 1 Trpf. Suprarenin (1 : 1000)	„	schw. rosa	rosa	rötlich gelb	gelb	gelb	intensiv gelb	dto.	dto.	gr. Ausflckgen
5) 3 cm^3 „ + 2 Trpf. Suprarenin (1 : 1000)	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
6) 3 cm^3 „ + 3 Trpf. Suprarenin (1 : 1000)	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
7) 3 cm^3 „ + 1 Trpf. Corbasil (½%)	„	unverändert	dto.	ganz schwach gelb	hellrötl. gelb	gelbgrüne Ausflckgen	Die gelbe Färbg. w. n. etw. dkler. Die Ausflockgen setzen sich ab			
8) 3 cm^3 „ + 2 Trpf. „	„	„	„	schw. gelb	rötl. gelb	„		„		
9) 3 cm^3 „ + 3 Trpf. „	„	„	„	„	„			„		
10) 3 cm^3 „ + 1 Trpf. Corbasil (1 : 100)	„	„	„	gelb	gelbgrün	dto.	gelbgrünl. Ausflock.	dto.	dto.	gr. Ausfl. abgesetzt
11) 3 cm^3 „ + 2 Trpf. „	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
12) 3 cm^3 „ + 3 Trpf. „	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
13) 3 cm^3 Corbasil (0,5 : 100) selbstbereitet	„	unverändert	dto.	dto.	dto.	dto.	dto.	schw. rosa	rosa	rosa
14) 3 cm^3 „ (1 : 100) fabrikfertig	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
15) 3 cm^3 Suprarenin (1 : 1000)	„	„	„	„	„	„	„	rosa	„	„

die fabrikfertige Suprareninlösung (1:1000) nach 6 Tagen leichte rosa-Färbung zeigte.

Nach dem Sterilisieren im strömenden Wasserdampf zeigte die 1%ige Corbasil-Lösung keinerlei Zersetzungserscheinungen.

Eine 2%ige Novocainkochsalzlösung mit einem Zusatz von 0,01% Corbasil zeigte nach dem Sterilisieren grünlich-gelbe Verfärbungen.

Quaddelprüfungen.

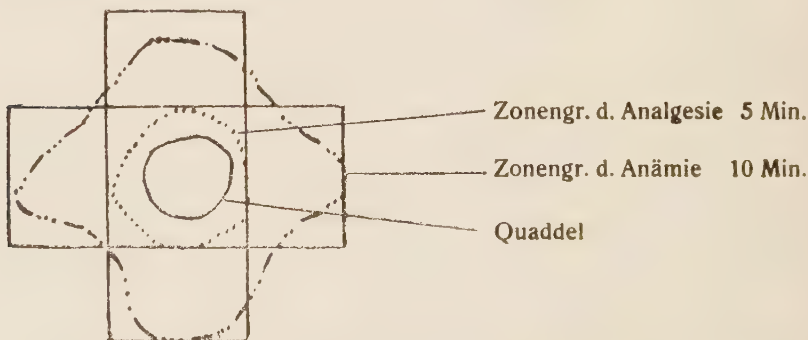
Die Injektionslösung wurde sowohl für die Quaddelversuche, als auch für sämtliche übrigen Prüfungen in folgender Weise hergestellt:

Zu 50 ccm steriler 2%iger Novocainkochsalzlösung (aus D-Tabletten bereitet) wurden jedesmal genau abpipettierte 0,5 ccm Corbasil (1:100) fabrikfertige Lösung hinzugefügt, sodaß in der Novocainlösung 0,01% Corbasil enthalten war. Für die 0,02% Corbasil enthaltende Novocainlösung wurde entsprechend 1 ccm Corbasil auf 50 ccm Novocainlösung verwendet.

Versuch 14.

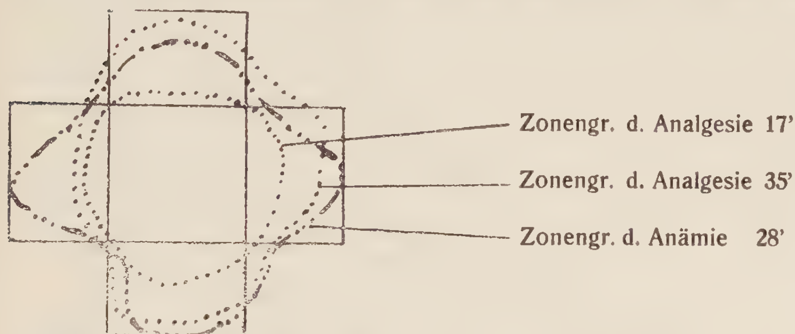
Einspritzung von Novocainkochsalzlösung 2%ig, mit Zusatz von Corbasil 0,01:100.

Der Einstich wurde als Nadelstich schmerzhaft empfunden. Beim Einlaufenlassen der Injektionslösung machte sich zuerst ein leichtes Brennen bemerkbar, das aber nach Injektion von 1/10 ccm der Lösung verschwand und einer völligen Gefühllosigkeit wich. Gesetzte Quaddel sofort anämisch und analgetisch.



2. Min.	Hyperämie mäßigen Grades im Bereiche der Quaddel.
5. „	Analgesie im Bereiche des mittleren Quadrates.
10. „	Analgetische Zone unverändert, anämische Zone füllt die anliegenden Quadrate zu etwa der Hälfte aus.

17\. Min. Anämische Zone unverändert, analgetische Zone bedeutend vergrößert und sich in die anliegenden Quadrate zu ¼ bzw. ½ erstreckend.
28\. „ Erektion der Haarbälge innerhalb der anämischen Zone; anämische Zone etwas undeutlicher erkennbar.



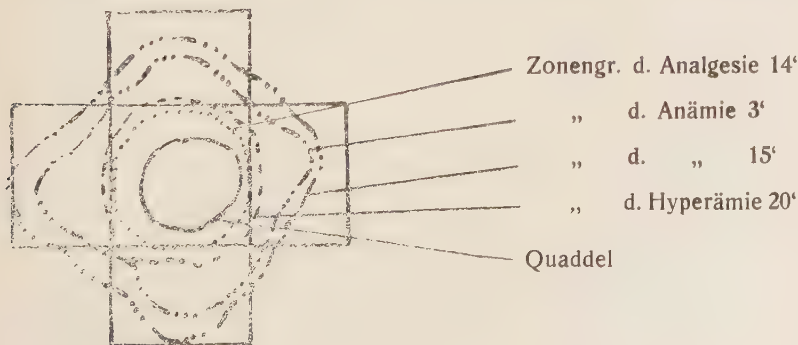
35\. Min. Größte Ausdehnung der analgetischen Zone.
45\. „ Analgetische und anämische Zone etwas verkleinert.
4\. Std. Analgesie nur noch im mittleren Quadrat.
5\. „ Analgesie in Quaddelgröße.
6\. „ Analgesie verschwunden.
Am nächsten Tage sind keinerlei Reizerscheinungen an der Einstichstelle bemerkbar.

Versuch 15.

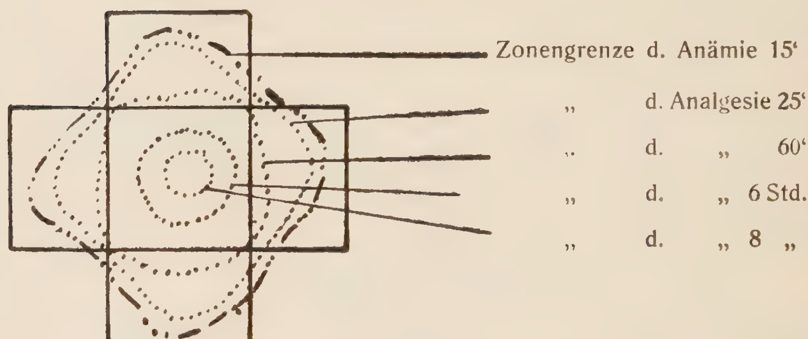
(Zum Vergleich an derselben Versuchsperson)

Einspritzung einer 2%igen Nocovainkochsalzlösung, die auf 3 ccm 2 Tropfen (Seidel'sche Spezialtropfpipette) Suprarenin (1 : 1000 Höchst) enthält.

Einstich ebenfalls schmerzhaft. Beim Einlaufenlassen der Flüssigkeit brennendes Gefühl, das so lange anhält, bis fast die gesamte Menge injiziert ist. Quaddel sofort anämisch und analgetisch.



1. Min. Leichte Hyperämie innerhalb der Quaddel. Blutaustritt aus der Einstichstelle.
3. „ Scharf ausgeprägte anämische Zone über das mittlere Quadrat hinaus, die anliegenden Quadrate zur Hälfte ausfüllend.
14. „ Quaddel in toto hyperämisch. Analgesie im Bereiche des mittleren Quadrates.
15. „ Quaddel verwaschen, nicht mehr deutlich erkennbar. Anämische Zone noch größer geworden, erreicht ihre größte Ausdehnung.
20. „ Analgetische Zone erfüllt die anliegenden Quadrate zu etwa 1/5. Hyperämische Zone füllt das mittlere Quadrat vollständig aus.



25. Min. Größte Ausdehnung der Analgesie. Die Grenze der analgetischen Zone reicht über die Hälfte der anliegenden Quadrate hinaus bis fast an die anämische Zonengrenze.
60. „ Analgesie zurückgegangen und reicht zu etwa 1/5 in die anliegenden Quadrate.
6 Std. Analgesie noch in Quaddelgröße.
8 „ „ in Größe des Umfanges einer Erbse.
9 „ „ vollständig verschwunden.
Die Injektionsstelle ist am nächsten Tage ohne irgendwelche Reizstörungen.

Ergebnis.

Aus diesen Quaddelprüfungen ergibt sich folgendes:

Corbasil und Suprarenin zeigen folgende gemeinsame Erscheinungen:

1. Auftreten eines leichten, brennenden Gefühls im Gewebe beim Einlaufenlassen der ersten 1/10 ccm der Injektionslösung.
2. Sofortige Anämie und Analgesie im Bereiche der Quaddel.

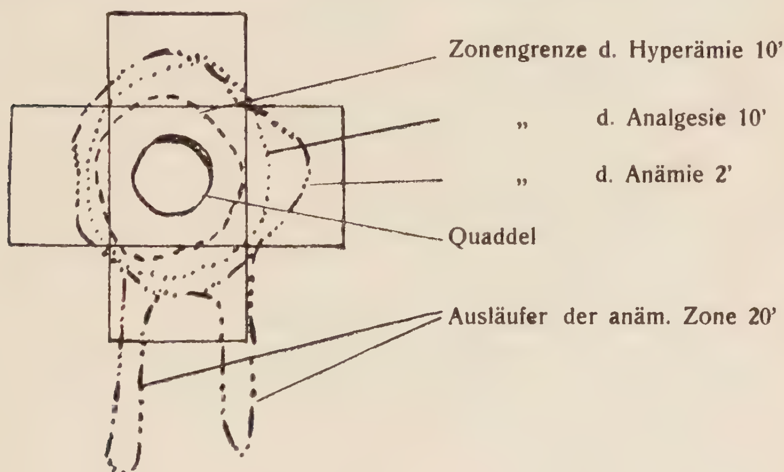
3. Auftreten einer leichten Hyperämie.
4. Ausdehnung der Anämie und Analgesie.
5. Reizlosigkeit des Gewebes nach Ablauf der Infiltration.

Suprarenin gibt eine prägnantere Zeichnung der anämischen Zone und eine länger anhaltende Anämie und Analgesie als Corbasil.

Versuch 22.

Einspritzung von 2%iger Novocainkochsallösung mit Zusatz von Corbasil (0,02 : 100).

Einstichschmerz, leichtes Brennen beim Einlaufenlassen der Lösung; nach Injektion von 1/10 ccm keine Schmerzempfindung mehr. Quaddel ist sofort anämisch und analgetisch.



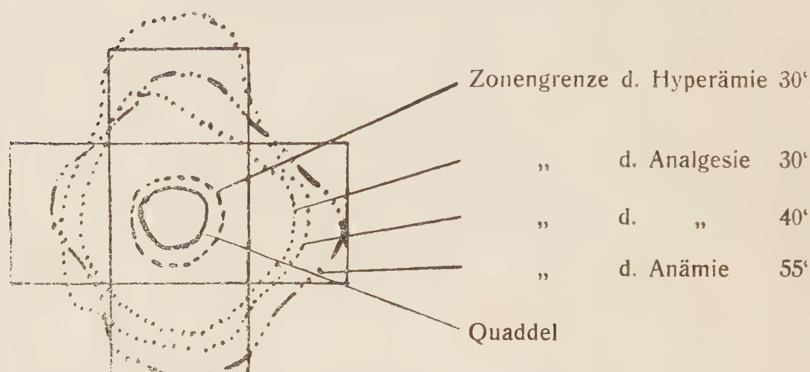
2. Min. Leichter Blutaustritt aus der Einstichstelle. Hyperämie der Quaddel.
Analgesie im Bereiche des mittleren Quadrates. Anämische Zone reicht zu ¼ in die anliegenden Quadrate.

5. „ Analgetische Zone vergrößert, füllt fast das mittlere Quadrat aus.
Hyperämische Zone vergrößert, in gleicher Ausdehnung wie die analgetische und erreicht ihre größte Ausdehnung.

10. „ Analgetische Zone weiter vergrößert, füllt zu 1/5 die anliegenden Quadrate aus.
Anämische Zone nur undeutlich sichtbar.

15. „ Hyperämische Zonengrenze nur schwach erkennbar.

20\. Min. Analgetische und hyperämische Zone unverändert. Anämische Zone etwas vergrößert und zeigt starke Ausläufer.

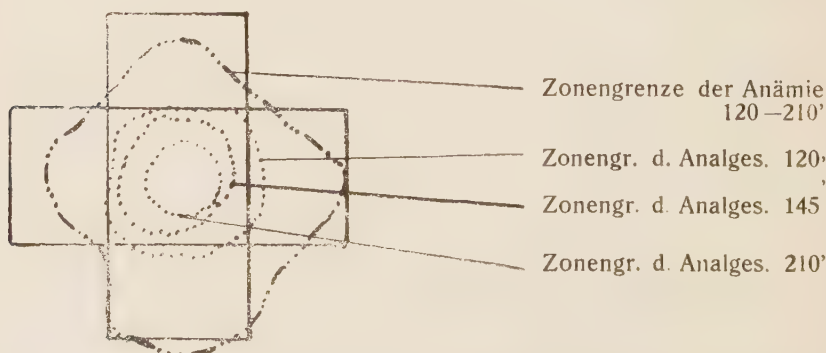


30\. Min. Ausläufer der anämischen Zone in 5 cm Länge. Anämische Zone vergrößert. Schwache Erektion der Haarbälge im Bereiche der anämischen Zone. Analgetische Zone weiter ausgedehnt, reicht bis zu ¼ in die anliegenden Quadrate.
Hyperämische Zone ringförmig um die Quaddel; Quaddel anämisch.

35\. „ Hyperämische Zone verschwunden.

40\. „ Größte Ausdehnung der analgetischen Zone.

55\. „ Deutliche anämische Zone, die ihre größte Ausdehnung erreicht.



120\. Min. Analgetische Zone zurückgegangen, nur noch im mittleren Quadrat.
Anämische Zone unverändert.

145. Min. Anämische Zone undeutlich erkennbar. Ausläufer vollständig verschwunden.
Analgetische Zone verkleinert im Bereiche des mittleren Quadrates.

3½ Std. Anämische Zone unverändert, aber nur noch schwach sichtbar. Analgesie in Quaddelgröße.

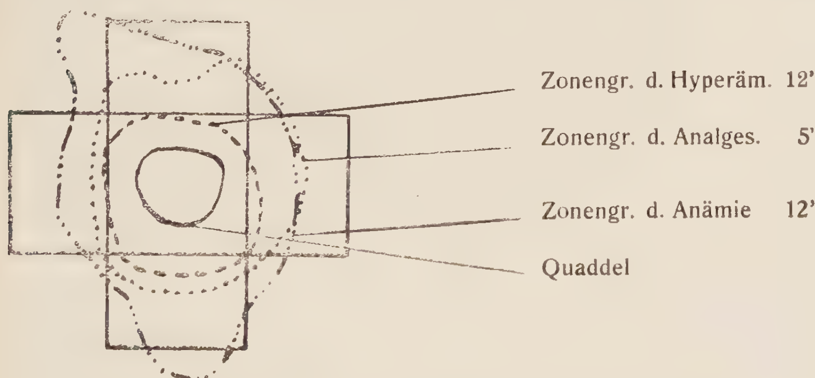
4¼ „ Analgesie verschwunden.

Die Nachprüfungen am nächsten Tage ergaben völlige Reizlosigkeit des Gewebes im Gebiete der Injektionsstelle.

Versuch 23.

Einspritzung von 2%iger Novocainkochsalzlösung mit einem Zusatz von 3 Tropfen Suprarenin (1 : 1000) auf 3 ccm der Lösung.

Einstichschmerz und brennendes Gefühl bei der Injektion. Keinerlei Unterschied gegenüber der Injektion der mit Corbasil versetzten 2%igen Novocainlösung. Quaddel sofort anämisch und analgetisch.



1. Min. Blutaustritt aus der Einstichstelle, leichte Hyperämie im Bereiche der Quaddel.

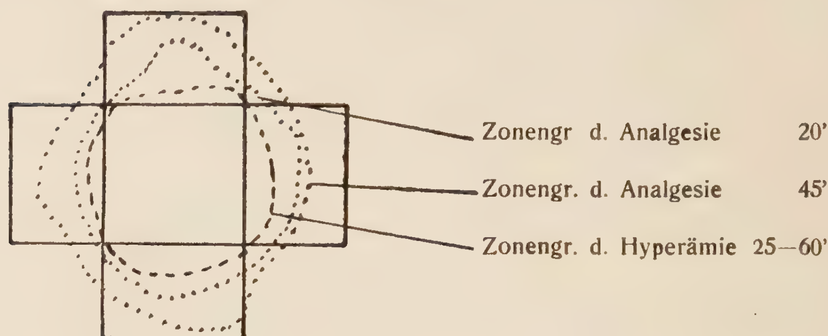
2. „ Analgesie im Bezirke des mittleren Quadrates. Schwach ausgeprägte anämische Zone. Das mittlere Quadrat vollständig, die anliegenden zu etwa ¼ ausfüllend. Hyperämische Zone vergrößert, über das mittlere Quadrat ausgebreitet.

5. „ Analgetische Zone reicht über das mittlere Quadrat hinaus bis zu etwa ¼ in die anliegenden.

10. „ Hyperämische Zone unverändert.

12. „ Äußerst markante anämische Zone, bedeutend vergrößert, erreicht ihre größte Ausdehnung.
Hyperämische Zone weiterhin vergrößert.

15. Min. Quaddel etwas abgeflacht. Einstichstelle zyanotisch.

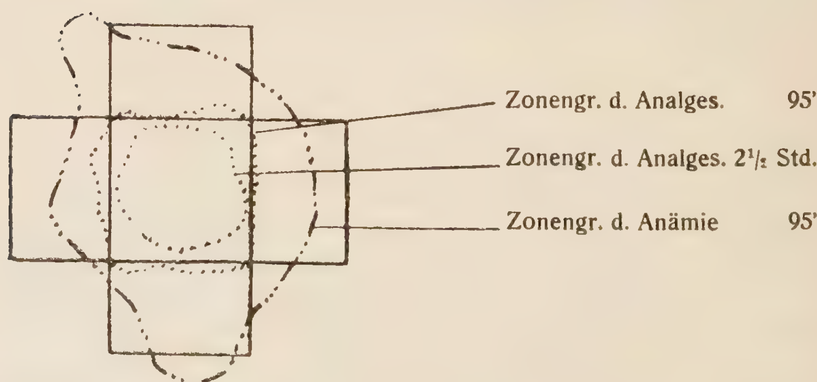


20. Min. Hyperämische und anämische Zone unverändert. Analgetische Zone vergrößert bis zur Hälfte in die anliegenden Quadrate reichend.

25. „ Hyperämische Zone weiterhin vergrößert, die anliegenden Quadrate zu etwa ¼ ausfüllend, erreicht ihre größte Ausdehnung.

45. „ Größte Ausdehnung der analgetischen Zone.

60. „ Anämische Zone weniger deutlich gezeichnet. Analgetische Zone verkleinert, nur noch zu etwa ¼ in die anliegenden reichend. Hyperämische Zone unverändert.



95. Min. Analgetische Zone weiter zurückgegangen, noch im Bereiche des mittleren Quadrates und zu etwa 1/10 in den anliegenden. Hyperämische Zone verschwunden. Anämische Zone unverändert.

2½ Std. Analgesie nur noch im Bereiche des mittleren Quadrates.
5 „ Analgetische Zone unverändert. Anämische Zone nur schwach sichtbar.
7½ „ Analgesie verschwunden.

Die Nachprüfung an den folgenden Tagen ergab völlig normale Empfindlichkeit der Injektionsstelle.

Ergebnis.

Suprarenin	Corbasil
2 %ige Novocainlösung auf 3 ccm 3 Tropfen Suprarenin (1 : 1000) enthaltend.	2 %ige Novocainlösung mit einem Zusatz von Corbasil (0,02 : 100).
1. Die Einspritzung verursacht zunächst ein leichtes Brennen, das nach Injektion von 1/10 ccm der Lösung verschwindet und einer völligen Gefühllosigkeit weicht.	Kein Unterschied gegenüber Suprarenin.
2. Quaddel sofort anämisch und analgetisch.	Quaddel ebenfalls sofort anämisch und analgetisch.
3. Auftreten einer leichten Hyperämie, die nach 25 Min. ihre größte Ausdehnung erreicht, nach 60 Min. noch in gleicher Größe besteht und erst nach 95 Min. vollständig verschwunden ist.	Auftreten einer leichten Hyperämie, die bereits nach 5 Minuten ihre größte Ausdehnung erreicht und schon nach 35 Minuten wieder vollständig verschwunden ist.
4. Aeußerst markante anämische Zone, die nach 12 Min. ihre größte Ausdehnung erreicht und noch nach 5 Stunden, wenn auch nur noch schwach, sichtbar ist.	Anämische Zone erreicht erst nach 55 Minuten ihre größte Ausdehnung, ist aber weniger intensiv ausgeprägt und nach 3½ Stunden nur noch ganz schwach sichtbar.
5. Analgesie tritt sofort ein, dehnt sich allmählich aus, erreicht nach 45 Minuten ihre größte Ausdehnung und ist erst nach 7½ Std. vollständig verschwunden.	Analgesie tritt ebenfalls sofort ein, erreicht nach 40 Minuten ihre größte Ausdehnung und ist nach 4¼ Stdn vollständig verschwunden.
6. Am nächsten Tage sind an der Injektionsstelle keinerlei Reizerscheinungen bemerkbar.	Am nächsten Tage völlig normale Empfindlichkeit im Bereiche der Injektionsstelle.

Untersuchungen nach der Methode Kochmann und Heinroth.

Die Untersuchungen nach dieser Methode an der gesunden menschlichen Zahnpulpa wurden in genau der gleichen Weise, wie weiter oben bereits näher ausgeführt, angestellt.

Zur Anästhesierung der Zahnpulpa durch Endanästhesie wurden folgende Lösungen benutzt und die Wirkungen miteinander verglichen.

Zeichenerklärung.

———————	= 1) Novocainkochsalzlösung 2%;
— · — · · ·	= 2) Novocainkochsalzlösung 2% mit einem Zusatz von 1 Tropfen Suprarenin (1:1000) auf 3 ccm;
· · · — · · —	= 3) Novocainkochsalzlösung 2% mit einem Zusatz von 2 Tropfen Suprarenin (1:1000) auf 3 ccm;
· · · · -- · · ·	= 4) Novocainkochsalzlösung 2% mit einem Zusatz von 3 Tropfen Suprarenin (1:1000) auf 3 ccm;
. . . .	= 5) Novocainkochsalzlösung 2% mit einem Zusatz von Corbasil (0,01:100);
.... — .... —	= 6) Novocainkochsalzlösung 2% mit einem Zusatz von Corbasil (0,02:100).



Aus der graphischen Darstellung geht hervor, daß bei Novocain nach 7 Min. die Pulpenanästhesie eingetreten ist, d. h. die maximale Reizung mit Hilfe des voll eingeschalteten faradischen Stromes nicht mehr genügt, um eine Reaktion der Pulpa hervorzubringen, während bei der Novocainkochsalzlösung mit den Zusätzen von 1,2 bzw. 3 Tropfen Suprarenin und Corbasil (0,01 bzw. 0,02:100) bereits im Verlaufe von 3—5 Min. vollständige Pulpenanästhesie eingetreten ist.

Die maximale Wirkung, d. h. die Pulpenanästhesie, hielt an bei:

1.	Novocainlsg.	2%	10 Min.
2.	„	2% m. 1 Tropf. Suprarenin	35 „
3.	„	2% m. 2 „ „	60 „
4.	„	2% m. 3 „ „	75 „

5. Novocainlsg.	2%	m. Corbasil	(0,01:100)	22 Min.
6. „	2%	m. „	(0,02:100)	27 „

Die normalen Sensibilitätswerte der Pulpa wurden wieder erreicht bei:

1. Novocainlsg.	2%			nach 17 Min.
2. „	2%	m. 1 Tropf.	Suprarenin	„ 46 „
3. „	2%	m. 2 „	„	„ 68 „
4. „	2%	m. 3 „	„	„ 83 „
5. „	2%	m. Corbasil	(0,01:100)	„ 28 „
6. „	2%	m. „	(0,02:100)	„ 33 „

Aus der graphischen Darstellung geht ferner eindeutig hervor, daß durch Zusatz sowohl von Corbasil, als auch von Suprarenin zu einer 2%igen Novocainkochsalzlösung die Wirkungsdauer der Anästhesie gesteigert wird. Während nun bei Corbasil eine Verdoppelung der Menge nur eine geringe Steigerung der Wirkungsdauer hervorruft, bewirkt eine Verdoppelung und besonders die Verdreifachung der Dosis von Suprarenin eine ganz bedeutende Steigerung der Anästhesiedauer.

Zusammenfassung II (Corbasil).

(Zusammenfassung I [Sympatol] befindet sich auf Seite 24)

Auf Grund der ca. 600 Injektionen ist folgendes festzustellen:

1. Corbasil hat gegenüber Suprarenin den großen Vorzug, durch Kochen sterilisiert werden zu können. Eine Minderung in der Wirkung nach der Sterilisation konnte nicht festgestellt werden.

   In Verbindung mit Novocain kann es in Lösung aber durch Kochen nicht sterilisiert werden, da hierbei sofort Zersetzungserscheinungen auftreten.

2. Inbezug auf Beeinflussung der Tiefe der Anästhesie ist es dem Suprarenin gleichwertig; auf Dauer der Anästhesie etwas unterlegen.

3. Die durch Injektion mit 0,01% Corbasil erzeugte Anämie entspricht fast der mit 2 Tropfen Suprarenin (1:1000) auf 3 ccm Novocainlösung (2%ig) erzielten. In einer Konzentration von 0,02% ist es der letzteren Lösung überlegen, reicht jedoch nicht ganz an die Wirkung, der bei Injektion mit 3 Tropfen Suprarenin erzeugten Anämie heran.

4. Irgendwelche Störungen des Blutkreislaufes und des Herzens wurden bei keiner einzigen Injektion beobachtet. Es ist hervorzuheben, daß gerade bei schwächlichen Personen und vor allem solchen, die bei Verwendung von

Suprarenin Ohnmachtsanfälle erlitten, Corbasil ohne irgend welche Störungen vertragen wurde.

5. Von den mit Corbasil behandelten Patienten wurde betont, daß keinerlei Nachschmerzen nach Extraktionen aufgetreten waren.

Literatur.

Barger und Dale: Journ. of Physiol. 1910/11, Bd. 41, S. 19.

Bauer: Über die Verwendung von Ephedrin als Ersatz des Adrenalins in der zahnärztlichen Lokalanästhesie nebst experimentellen Untersuchungen zur Theorie und Klinik der Nebenerscheinungen der Injektions-Anästhesie. Vierteljhrschr. d. Zahnhlk. Jahrgang. 46, S. 274 (1930). —

Baumann und Flecken: Experimentelle Untersuchungen und klinische Beobachtungen über die Wirksamkeit des p- und m-Sympatol. Klin. Wochenschr. Jhrgg. 11, Nr. 24, S. 1033 (1932).

Bier: Über die therapeutische Verwendbarkeit des Sympatol. Dt. med. Wochenschr. 1930, Nr. 49, S. 2087.

Braun: Die örtliche Betäubung. 6. Aufl. 1921, S. 56; Verlag J. A. Barth, Leipzig.

Eisenberg: Weitere Beobachtungen über die Infiltrations-Anästhesie. The American Dental Surgeon 1930, S. 12.

Fliege: Die Zusammensetzung und Sterilisation der Lösungen für die zahnärztliche Lokal-Anästhesie, S. 36; Habilitationsschrift Marburg 1931.

Heinroth: Über die Ergebnisse einer neuen Methodik der Untersuchung des Wirkungsablaufes von anästhesierenden Lösungen an der menschlichen Pulpa.
Dt. zahnärztl. Wochenschr. Jhrgg. 34, Nr. 19, S. 1060.

Hochrein und Keller: Über die Wirkung des Adrenalins und adrenalinartiger Körper. Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. 156, S. 37 (1930).

Kochmann und Heinroth: Eichung von Schlittenapparaten. Zeitschr. für exper. Med. Nr. 52. S. 603 (1926).

Kottlors und Faust: Über die Wirkung des Sympatol auf den Blutdruck und das Blutbild. Med. Klin. 1931, S. 401.

Kuschinsky: Untersuchungen über Sympatol, einen adrenalinähnlichen Körper. Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm. 156, S. 290 (1930).

Langecker: Über die Reaktion des Adrenalins mit Novocain. Arch f. experiment. Pathol. u. Pharm. 129, Nr. 3—4, S. 202 (1928).

Lasch: Über die Pharmakologie des Sympatol, einer neuen adrenalinähnlichen Substanz.
Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm. 124, S. 231.

Poulson: Lehrbuch der Pharmakologie, 2. Aufl., S. 179; Verlag Hirsel, Leipzig.

Pfefferkorn: Neuere Mittel zur örtlichen Betäubung. Zentralbl. f. Chirurgie, 1930, Nr. 34, S. 2119.

Rühl: Über vergleichende experimentelle und klinische Untersuchungen zur therapeutischen Wirksamkeit von verschiedenen Substanzen der Adrenalinreihe. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. 164, S. 8 (1932).

Schilling und Kopp: Adrenalin, Sympatol, Ephetonal, eine Vergleichsstudie. Dt. Med. Wochenschr. Nr. 38, S. 1399 (1932).

Schlein: Sympatol als Zusatz zu Anästheticis für die Zahnheilkunde. Ztschr. f. Stomatologie. Bd. 26, S. 1028 (1929).

Seidel: Neue Hilfsmittel zur Lokal-Anästhesie. Dt. Monatsschr. f. Zahnhlk. 1913, Heft 18.

Trendelenburg: Über die Kreislaufwirkung des Sympatol. Dt. Med. Wochenschr. 1930, S. 1987.

Wiedhopf: Experimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungen mit Tutocain und Dolantin, einem neuen Lokal-Anästhetikum. Münchn. Med. Wochenschr. Nr. 35, S. 1597 (1925).

Seidel: Die Mandibularanaesthesie. Dt. Zahnheilkunde in Vorträgen H. 28 (1913). Verlag G. Thieme, Leipzig.

Seidel: Erweiterung der Hilfsmittel für die Selbstherstellung von Injektionsmittel. Dtsch. Zahnärztl. Wochenschr. Nr. 42, S. 347 (1918).

Lebenslauf

Am 16. März 1897 wurde ich, Karl-Heinz Ruthsatz, als Sohn des Justizobersekretärs Louis Ruthsatz und seiner Ehefrau Marie, geb. Irle in Wächtersbach, Krs. Gelnhausen, geboren.

Ich bin evangelisch und preußischer Staatsangehöriger. Zuerst besuchte ich die Volksschule und dann die Oberrealschule I zu Kassel, an der ich im Juni 1915 die Kriegs-Reifeprüfung ablegte, um zunächst als freiwilliger Krankenpfleger und dann vom Jahre 1916 ab als Feld-Artillerist an der Westfront am Kriege teilzunehmen.

Nach meiner Entlassung aus dem Heeresdienste im Januar 1919 widmete ich mich an der Ludwigs-Universität zu Gießen dem Studium der Chemie und promovierte im November 1922 zum Dr. phil.

Von Ende März 1923 bis zum 1. Januar 1929 war ich als 1. Assistent an der „Oeffentlichen chemischen Untersuchungsstation Dr. Uffelmann und Dr. Brauer, Kassel“ tätig. Infolge finanzieller Schwierigkeiten des Instituts-Inhabers mußte ich meine Stellung aufgeben.

Trotz eifrigen Bemühens gelang es mir nicht, in der Industrie eine Stellung zu erhalten, sodaß ich mich entschloß, an der Universität Marburg Zahnheilkunde zu studieren.

Ich begann mein Studium im Sommer-Semester 1929 und legte nach zweisemestrigem Studium mit Erlaubnis des Herrn Ministers für Volkswohlfahrt meine zahnärztliche Vorprüfung am 14. März 1930 ab.

Nach weiterem viersemestrigen Studium bestand ich im April 1932 meine zahnärztliche Staatsprüfung.

Seit Juni 1932 bin ich mit der Verwaltung einer planmäßigen Assistentenstelle an dem zahnärztlichen Institut der Universität Marburg betraut.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Gießen:

Brand, Czermak, Elbs, Kaiser, König, Messer, Meyer-Harrassowitz, Schaum, Skalweit, Sommer, Valeton.

in Marburg:

Arndt, Baur, Boeminghaus, Brammer, Dittler, Eimer, Fliege, Göppert, Gürber, Kunzendorf, Loebell, Nauck, Pfannenstiel, v. Reckow, Ruete, Seidel, Versé, Wiedhopf.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Seidel, für stets bereite Hilfe und wohlwollendes Entgegenkommen, sowie Herrn Privatdozent Dr. Fliege für die Überlassung des Themas und seine Anregungen während der Arbeit zu danken.